

hautnah 2017 · 16:48–54
 DOI 10.1007/s12326-017-0228-6
 Online publiziert: 3. April 2017
 © Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist
 eine Open-Access-Publikation.



Robert Loewe

Universitätsklinik für Dermatologie, Abteilung für Allgemeine Dermatologie und Dermatoonkologie,
 Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Seltene Hautkrebserkrankungen: Ursachen und neue Therapiestrategien

Die Haut ist ein komplex aufgebautes Organ und besteht aus zahlreichen Gewebsarten. Sämtliche der in der Haut vorkommenden Gewebetypen können Ausgangspunkt für Tumorerkrankungen und maligne Entartung sein. Dennoch stellen drei Tumorerkrankungen die überwiegende Mehrheit der Hautkrebserkrankungen dar. Das kutane Melanom, das etwa ein Viertel der Erkrankungen ausmacht und eine aggressive, potenziell zum Tode führende Erkrankung darstellt. Die beiden Vertreter des sogenannten weißen Hautkrebses, das Plattenepithelkarzinom der Haut sowie das Basalzellkarzinom, machen in Summe etwa 70 % der Erkrankungen aus, führen jedoch in den seltensten Fällen zu einer Systemerkrankung und nur in Einzelfällen zum Tode.

» Allen Tumoren ist niedrige Inzidenz und ein Mangel an verlässlichen Therapierichtlinien gemeinsam

Die große Vielzahl anderer bösartiger Hauttumoren repräsentiert eine sehr heterogene Gruppe von Tumoren unterschiedlichster Histogenese, biologischem Verhalten und Prognose. Allen diesen Tumoren ist eine niedrige Inzidenzrate (Inzidenzen zwischen 1 und 10 Patienten pro Million Einwohner), eine schlechte Datenlage hinsichtlich diagnostischer Standards und Nachsorge sowie ein Mangel an verlässlichen Therapierichtlinien und Therapieoptionen gemeinsam. Die Tatsache, dass die meisten dieser Tumo-

ren biologisch aggressiv sind und häufig zu schweren gesundheitlichen Beeinträchtigungen der Patientinnen und Patienten bis hin zum Tod führen, macht diese Tumoren zu einer wichtigen Gruppe bösartiger Hauterkrankungen.

Einteilung der Tumoren

Aufgrund der Gewebeherkunft kann man diese Tumoren in drei Gruppen unterteilen:

- epitheliale Tumoren (Adnexkarzinome),
- Bindegewebstumoren/Sarkome (Fibrosarkome, Leiomyosarkome, Angiosarkome etc.) und
- Tumoren, die sich vom Nervensystem ableiten (neuroendokrine Karzinome, maligne Nervenschientumoren).

Die Heterogenität dieser Erkrankungen bedingt, dass nicht einzelne definierte genetische Defekte oder intrazelluläre Signalwege für eine größere Gruppe dieser Erkrankungen typisch sind. Nichtsdestotrotz konnten in den letzten Jahren ursächliche genetische Veränderungen sowie pathophysiologisch relevante Signalwege identifiziert werden. Damit im Zusammenhang stehend wurden auch neue therapeutische Optionen für diese seltenen, teilweise hoch aggressiven Erkrankungen gefunden.

Therapie epithelialer Tumorerkrankungen

Aufgrund des komplexen Schichtenaufbaus der Haut – die Komplexität wird

durch die zahlreichen verschiedenen eingelagerten Anhangsgebilde noch weiter erhöht – finden sich eine Vielzahl unterschiedlicher epithelialer Zellarten, die zu einer Vielzahl von Tumorerkrankungen führen können. Die Therapie nahezu aller dieser epithelialen Tumorerkrankungen erfolgt deswegen in Analogie zur Therapie der kutanen Plattenepithelkarzinome, also in Form einer kompletten Exzision und nachfolgender histologischer Aufarbeitung mit Sicherung der Resektionsränder.

Für viele dieser Entitäten ist eine einfache Exzision kurativ; dies ist neben der im Allgemeinen sehr geringen Inzidenz eine Erklärung dafür, warum für diese Gruppe nur sehr mangelhafte epidemiologische, prognostische und therapeutische Daten vorliegen. Die meisten Vertreter dieser Gruppe sind sogenannte Adnexkarzinome. Adnexstrukturen sind Anhangsgebilde der Haut, im Wesentlichen Drüsen und Haare. Je nach Drüsenart (in der Haut unterscheidet man Schweiß-, Duft- sowie Talgdrüsen) können entsprechende Karzinome entstehen, was bereits eine große Variabilität bedingt. Zusätzlich bietet der komplexe Haarapparat verschiedene Möglichkeiten zur malignen Entartung.

So unterscheidet man grob apokrine-ekkrine Karzinome, sebazäre Karzinome sowie follikuläre Karzinome (■ Abb. 1). Die Möglichkeit der molekulärpathologischen Diagnostik hat in den letzten Jahren eine Vielzahl an genetischen Veränderungen in Adnexkarzinomen identifizieren können. Apokrine-ekkrine Karzinome, also Karzinome der Schweiß- und Duftdrüsen sind insgesamt selten, aber

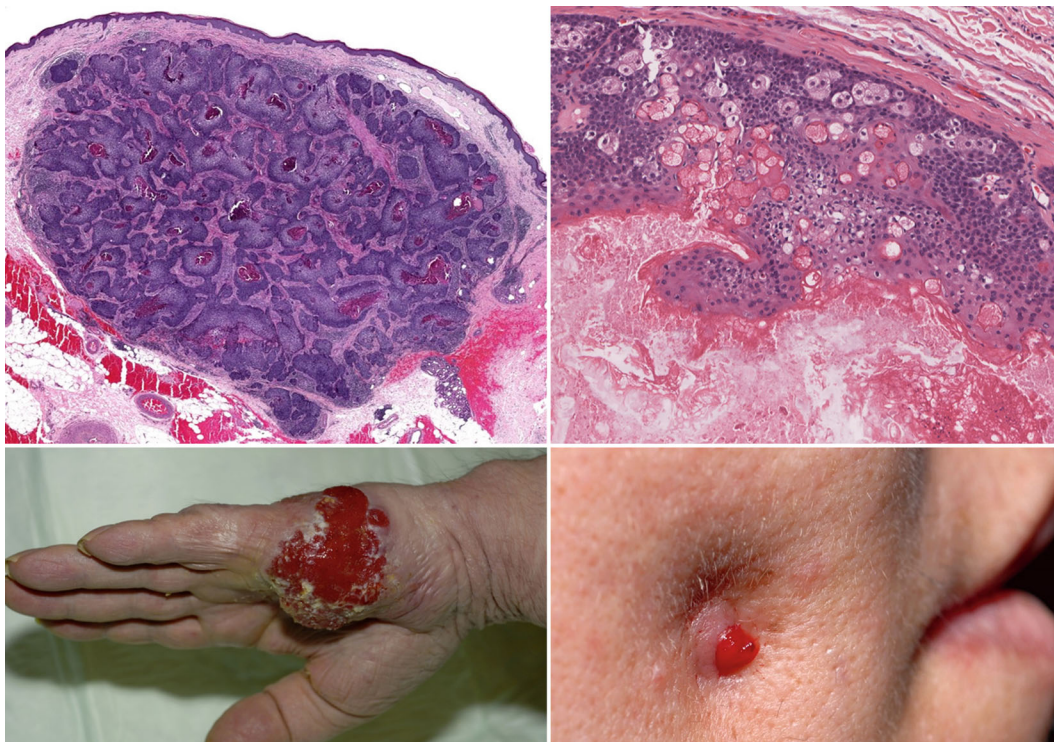


Abb. 1 ◀ Man kann unterscheiden in apokrine-ekkrine Karzinome, sebazäre Karzinome sowie follikuläre Karzinome

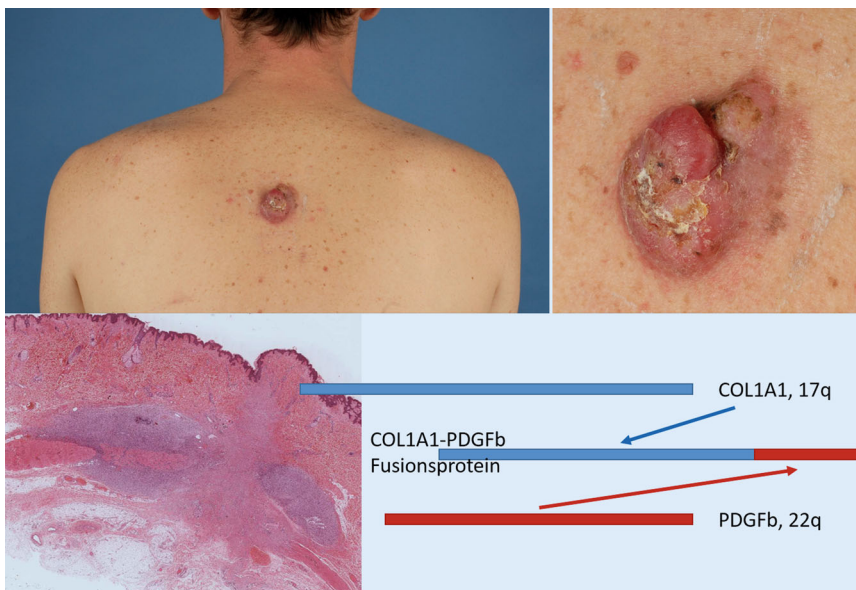


Abb. 2 ▲ Das Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) ist ein mesenchymaler Tumor, der sich von Fibroblasten ableitet. Betroffen sind vor allem jüngere Patienten im dritten Lebensjahrzehnt

leider oft mit schlechter Prognose assoziiert. Für die Erkrankungen gibt es keine speziellen Therapieempfehlungen, die Therapie erfolgt in Analogie zur Therapie kutaner Plattenepithelkarzinome.

Jedoch zeigten neue Untersuchungen, dass bis zur Hälfte der apokrinen Karzinome Androgenrezeptoren exprimieren und sich in etwa 30 % der Fälle eine

Expression von Östrogenrezeptoren findet. Neue Forschungsergebnisse konnten auch zeigen, dass bis zu 85 % dieser Karzinome EGFR („epidermal growth factor receptor“) überexprimieren. Detaillierte Analysen zeigen bei 30 % der Patienten eine Trisomie oder Polysomie des EGFR (EGF-Rezeptor 1), dies korreliert auch mit einer schlechteren Prognose und frü-

heren Metastasierung. Neben dem prognostischen Wert, den diese Analysen haben, ergeben sich dadurch auch neue therapeutische Optionen. Die Blockierung des EGFR-Signalwegs kann durch entsprechende zielgerichtete Therapien erfolgen (z. B. Cetuximab und Erlotinib).

Hormonrezeptorpositive apokrine Karzinome können, in Analogie zu den entsprechenden Brustkrebssubtypen mit Hormonrezeptor blockierenden Präparaten therapiert werden (Fulvestrant, Flutamide, Nilutamide etc.). Bei sebazären Karzinomen, also Karzinomen, welche sich von Talgdrüsen ableiten, ist die Situation ähnlich. Talgdrüsenkarzinome haben eine angegebene Inzidenz von 2–6 Erkrankten auf 1 Mio. Bevölkerung, mit steigender Tendenz. In den USA machen Talgdrüsenkarzinome derzeit etwa ein Drittel der malignen kutanen Adnextumoren aus. Diese Karzinome können sowohl aus haargebundenen als auch aus freien Talgdrüsen entstehen. In über 50 % finden sich diese Karzinome im Gesicht, der Rest verteilt sich relativ gleichmäßig auf den übrigen Körper.

Mit Ausnahme der Talgdrüsenkarzinome des Augenlids haben diese Tumoren generell eine gute Prognose und metastasieren selten. Auch hier konnten mo-

lekulargenetische Untersuchungen wichtige Informationen in den letzten Jahren beisteuern. Es finden sich eine Vielzahl von charakteristischen genetischen Veränderungen in diesen Tumoren, zum Beispiel Mutationen in folgenden Genen: *FHIT*, *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *TP53*. Aufgrund der generell guten Prognose ist zu meist keine Chemotherapie erforderlich. Die Identifizierung oben beschriebener genetischer Veränderungen ermöglicht es jedoch, komplexe genetisch bedingte Tumorsyndrome aufgrund des Auftretens maligner Talgdrüsentumoren zu identifizieren.

Auch in der dritten Gruppe der Adnexkarzinome, den follikulären Karzinomen, also jenen, die sich aus den Haaranlagen entwickeln, finden sich charakteristische genetische Veränderungen wie Mutationen in *PTEN*, *KLLN* oder *CYLD*. Ein therapeutischer Nutzen ergibt sich derzeit allerdings aus diesen Befunden nicht.

Diagnostik kutaner Binde- gewebstumoren

Während die Zuordnung von epithelialen Tumoren in den meisten Fällen keine zu großen diagnostischen Probleme aufwirft, gestaltet sich bereits die rein pathologische Diagnostik kutaner Bindegewebstumoren häufig schwierig und ist oft nur nach ausführlicher Immunophänotypisierung möglich. Im Idealfall ist die Gewebezuzuordnung aufgrund erhaltener Gewebecharakteristika möglich, dies trifft jedoch nur selten zu. Wie in der Gruppe der epithelialen malignen Tumoren variiert die Dignität einzelner Tumoren sehr wesentlich. Neben lokal aggressiven Tumoren (zum Beispiel kutane Leiomyosarkome, Dermatofibrosarkoma protuberans) gibt es auch hoch aggressive und potenziell zum Tode führende Tumortypen (subkutane Leiomyosarkome, kutane Angiosarkome).

Die Gesamtinzidenz adulter Weichteilsarkome wird in Europa mit 50 Betroffenen auf 1 Mio. angegeben. In dieser Zahl sind jedoch sämtliche Körperlokalisationen inkludiert. Generell muss zu diesen Zahlen jedoch angemerkt werden, dass die Inzidenzen kutaner Tumoren mit Sicherheit unterrepräsentiert sind, da vie-

hautnah 2017 · 16:48–54 DOI 10.1007/s12326-017-0228-6

© Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

R. Loewe

Seltene Hautkrebserkrankungen: Ursachen und neue Therapiestrategien

Zusammenfassung

Seltene bösartige Hautkrebserkrankungen sind eine heterogene Gruppe von Tumoren mit meist biologisch aggressivem Verhalten. Unser Wissen über diese Erkrankungen ist limitiert, da aufgrund der niedrigen Inzidenzraten keine guten Diagnose- und Therapiedaten vorhanden sind. Gerade in einer Zeit jedoch, in der neue Therapien unser klassisches Konzept der onkologischen Therapie dramatisch zu verändern begonnen haben, ist es notwendig, sich auch mit den Randbereichen der Onkologie zu

beschäftigen, da die betroffenen Patientinnen und Patienten oft nur geringe therapeutische Optionen und eine schlechte Prognose haben. Dieser Artikel soll anhand dreier exemplarischer Tumorentitäten eine Einführung in das komplexe Thema seltener bösartiger Hauttumoren geben.

Schlüsselwörter

Seltene Hauttumoren · Merkelzellkarzinom · Immuntherapie · Hidradenokarzinom · Dermatofibrosarkoma protuberans

Genetics, signaling pathways, and molecular treatment of rare types of skin cancer

Abstract

Orphan skin cancer comprises a group of very heterogeneous tumors which all share a rather aggressive biological behavior. We have limited knowledge about these tumor entities due to the fact that incidence rates are low, and no or only few reliable data regarding diagnostic or therapeutic strategies exist. But we live in a time in which new therapy strategies are beginning to change the concepts of classical oncology and it seems crucial to expand our knowledge to the borders of Oncology, to orphan cancers.

Patients suffering from these rare tumors usually have only few therapeutic options, thus, in part worsening the already dim prognosis. This article gives an introduction into the rather complex field of orphan skin cancer, presenting three exemplary tumor entities.

Keywords

Orphan skin cancer · Merkel cell carcinoma · Immune therapy · Hidradenocarcinoma · Dermatofibrosarcoma protuberans

le dieser Tumoren aufgrund der lokalen Therapierbarkeit oft nicht in zentrale Tumormregister gespeist werden.

» Talgdrüsenkarzinome haben eine Inzidenz von 2–6 Erkrankten auf 1 Million, mit steigender Tendenz

Der typische Vertreter aus der Gruppe kutaner Weichteilsarkome ist das Dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP). Es ist ein mit einer angegebenen Inzidenz von bis zu 5 Betroffenen auf 1 Mio. ein relativ häufiger mesenchymaler Tumor, der sich von das Hautbindegewebe aufbauenden Fibroblasten ableitet. Betroffenen sind vor allem jüngere Patienten im

dritten Lebensjahrzehnt, Männer etwas häufiger als Frauen (Abb. 2). Die Tumorzellen durchsetzen in dünnen Strängen diffus sämtliche Schichten der Dermis und wachsen bis in das darunterliegende Fettgewebe vor. Pathologisch-anatomisch kann dieser Tumor auch als niedrig malignes Fibrosarkom angesehen werden. Die niedrige Malignität ergibt sich aus der niedrigen Metastasierungsfrequenz. Ein Problem für betroffene Patienten stellt das langsame Tumorstadium dar. Diese Tumoren wachsen oft über mehrere Jahre und werden lange als Narben fehlgedeutet, dadurch besteht bei Diagnosestellung oft ein ausgedehnter Befund.

DFSPs weisen ein hohes Rezidivpotenzial auf und können aufgrund ihres diffus infiltrierenden Wachstumsmusters

Hier steht eine Anzeige.



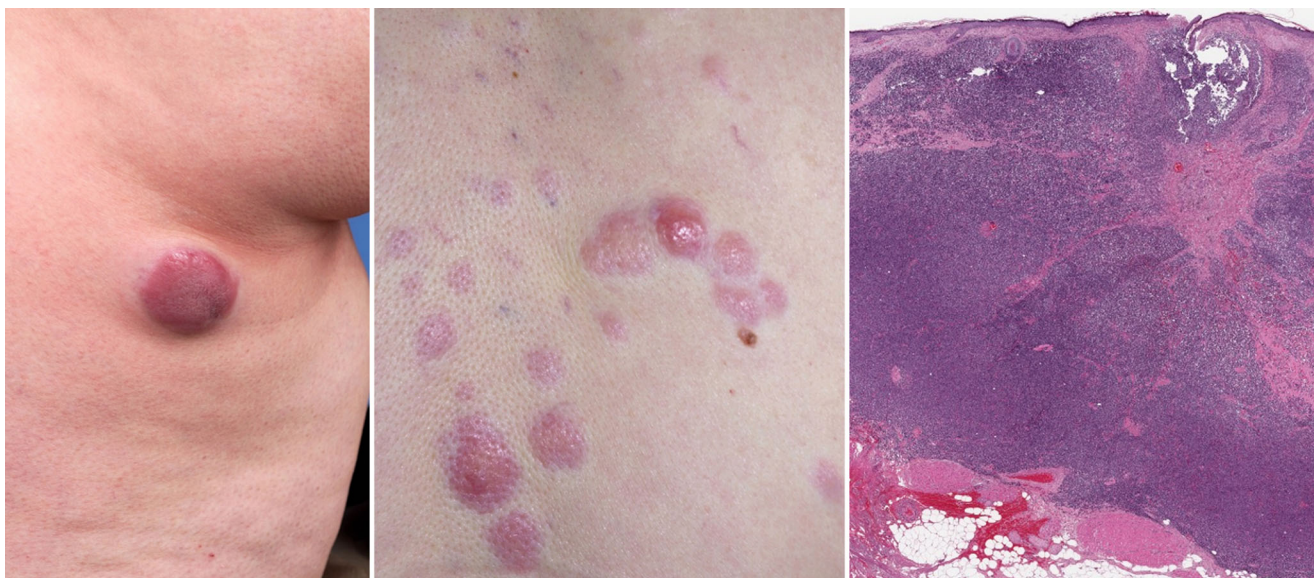


Abb. 3 ▲ Das Merkelzellkarzinom äußert sich durch rasch wachsende hautfarbene Knoten, welche zunächst meist fehlinterpretiert werden

an anatomisch schwierigen Lokalisationen (z. B. Genitalregion, Halsbereich) ein nahezu unlösbares therapeutisches Problem darstellen. Die seit Jahrzehnten durchgeführte Standardtherapie liegt in der weiten Exzision des Tumors unter detaillierter mikroskopischer Kontrolle der Tumorränder (Mohs-Chirurgie). Studien belegen, dass die Frequenz von Lokalrezidiven direkt mit der einschlägigen Erfahrung der Operateure zusammenhängt, spezialisierte Sarkomchirurgen haben lediglich ein Viertel der Rezidivraten im Vergleich zu in der Sarkomchirurgie unerfahrenen Fachkollegen.

Trotzdem stößt auch die Chirurgie teilweise an ihre Grenzen, vor allem bei Tumoren, die aufgrund der Anatomie oft nicht chirurgisch radikal saniert werden. In diesen Fällen wurde früher teilweise eine Bestrahlungsbehandlung angeschlossen. Eine medikamentöse Therapie für diese Tumoren gab es bis vor Kurzem nicht. Erst die Entdeckung einer charakteristischen Translokation $t(17;22)(q22;q13)$, welche in DFSP-Tumorzellen nachgewiesen werden konnte, ermöglicht auch eine gezielte, sogenannte „targeted“-Therapie. Die identifizierte Translokation führt zur Entstehung eines Fusionsproteins aus einem Teil des „platelet derived growth factor β “ (PDGF β) und der $\alpha 1$ -Kette des Typ-

I-Kollagens. Dieses Kollagen wird nur in Fibroblasten hergestellt und das entsprechende Gen ist konstitutiv aktiviert. Daraus resultiert in Tumorzellen, die dieses Fusionsprotein besitzen, eine dauernde Aktivierung eines funktionalen Wachstumsfaktors (PDGF β). PDGF β hat einen wachstumsfördernden Effekt auf die Tumorzellen. Es stehen seit einigen Jahren Medikamente zur Verfügung, die gezielt intrazelluläre Signalwege blockieren können. In ersten klinischen Studien zeigte sich ein gutes klinisches Ansprechen von Dermatofibrosarkomen auf Imatinib Mesylat (Glivec®), eine Substanz, die die Aktivierung von Tyrosinkinaserzeptoren blockiert und für die Therapie gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) bereits seit Jahren zugelassen ist. Eine medikamentöse Therapie ist vor allem für Patienten mit inoperablen Tumoren oder bei Metastasierung wichtig.

Das Merkelzellkarzinom

Ein Repräsentant der dritten Gruppe seltener kutaner maligner Tumoren ist das Merkelzellkarzinom. Dies entsteht aus neuroendokrinen Zellen, welche sich in der Oberflächenepidermis und um Haarfollikel finden. Dieser Tumor, welcher erst vor etwas mehr als 40 Jahren erstbeschrieben worden ist, gilt

als hoch aggressiv bei steigenden Inzidenzraten (Stand 2001:4 Patienten pro 1 Mio.). Erkrankungsgipfel ist um das 70. Lebensjahr, wobei Männer und Frauen gleichermaßen betroffen sind. Ein zusätzlicher Risikofaktor ist eine iatrogene oder krankheitsbedingte Immunsuppression. Dadurch kann das Erkrankungsalter bei durchschnittlich 50 Jahren liegen. Klinisch äußern sich diese Tumoren durch rasch wachsende hautfarbene Knoten (■ Abb. 3), welche zunächst meist fehlinterpretiert werden.

Ähnlich wie beim Melanom stellt die Tiefenausdehnung den prognostisch wesentlichsten Parameter dar. Erst in den letzten Jahren konnten Leitlinienempfehlungen erarbeitet werden. Diese orientieren sich über weite Strecken an den Leitlinien für das kutane Melanom. Therapeutisch erfolgt immer eine Exzision mit Sicherheitsabstand, eine Wächterlymphknotenbiopsie und üblicherweise eine Nachbestrahlung des Tumorbettes. Chemotherapien sind metastasierten Erkrankungen vorbehalten, bis jetzt jedoch nur im palliativen Rahmen. Vor nunmehr etwa zehn Jahren wurde in Tumorzellen von Merkelzellkarzinomen virale DNA identifiziert, welche als neues Merkel-Zell-Polyomavirus beschrieben wurden.

Bei über 80 % der Merkelzellkarzinome lässt sich diese virale DNA

nachweisen. Eine Integration führt zu einer gesteigerten Proliferation und Tumorstadium. Therapeutisch jedoch hat diese Entdeckung derzeit noch keinen direkten Nutzen für die Patienten. Nichtsdestotrotz gibt es auch für Patienten mit Merkelzellkarzinomen neue Therapieoptionen aufgrund neuer molekularer Erkenntnisse. Merkelzellkarzinome, wie auch andere neuroendokrine Karzinome, exprimieren an der Oberfläche ihrer Tumorzellen Somatostatinrezeptoren. Pasireotide (Signifor®) ist ein Präparat, das ursprünglich zur Behandlung von Akromegalie und Morbus Cushing bei inoperablen Hypophysentumoren entwickelt worden ist. Die Substanz wirkt als Somatostatinanalogon mit einer bis zu 40-fach höheren Affinität zu einzelnen Somatostatinrezeptoren. Klinische Studien belegen eine therapeutische Wirksamkeit bei Merkelzellkarzinomen. Auch die neuen Checkpoint-Inhibitoren (Pembrolizumab, Nivolumab) zeigen in ersten klinischen Studien ein viel versprechendes therapeutisches Ansprechen.

Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass obwohl die Inzidenzen einzelner der

erwähnten seltenen bösartigen Hauttumorerkrankungen vergleichsweise niedrig sind, die gesamte Zahl betroffener Patienten eine nicht zu vernachlässigende Gruppe darstellt, eine Tatsache, die sich auch in der vergleichsweise hohen Todesrate in diese Gruppe widerspiegelt. Intensive weitere Untersuchungen auf molekularer Ebene, gemeinsam mit gewissenhafter Dokumentation und Registrierung der Erkrankungen sind die Grundlage dafür, diesen Patienten in Zukunft zielgerichteter und besser helfen zu können.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. R. Loewe
Universitätsklinik für
Dermatologie, Abteilung für
Allgemeine Dermatologie
und Dermatatoonkologie,
Medizinische Universität
Wien
Wien, Österreich
robert.loewe@
meduniwien.ac.at

Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. R. Loewe gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Hier steht eine Anzeige.

Hier steht eine Anzeige.

